

## 原 著 (第15回徳島医学会賞受賞論文)

### ヒトパルボウイルス B19による急性心不全が疑われた 5 症例の臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成17年10月13日受付)

(平成17年11月14日受理)

今年2月～3月,伝染性紅斑小流行期の成人感染症において急性心不全症状を呈した5例を経験し,その臨床経過を検討した。症例は女性4例と男性1例で,主訴は顔面浮腫,手関節痛2例,全身浮腫3例である。臨床検査成績では,相対的好中球増多,リンパ球減少,貧血,低補体血症と2例に蛋白尿,尿潜血を認めた。retrospectiveな体重増加は2.2Kgであり,ヒトパルボウイルスB19 IgM/IgG抗体は全例陽性であった。循環器的に,CTRの相対的縮小率は8.0%/1ヵ月で,3例に明らかなBNPの上昇が認められ,1ヵ月後正常化,%FSも改善傾向は示し,また,男性1例の回復期にecho free spaceが認められた。

以上,伝染性紅斑流行時期には貧血,急性心不全症状,急性腎炎所見,多発性関節炎などの病因の鑑別が重要で,さらに,心筋症関連ウイルスの1つともされており経過観察が必要になるかも知れない。

平成17年2月～3月にかけて,徳島県南地域で伝染性紅斑の小流行を認めたが,その時期に急性心不全が疑われた成人の5症例を経験したので報告する。近年,ヒトパルボウイルスB19(以下B19)は心筋炎<sup>1,8)</sup>,赤芽球性貧血<sup>9,11)</sup>,胎児水腫<sup>12,14)</sup>などの成因ウイルスとされているが,本邦での詳細な報告<sup>15)</sup>は少ないため,今回,その臨床像および検査所見ならびに臨床経過を検討した。

#### 対象および結果

対象は女性4例(33～67歳)および男性1例(53歳)の5例である(表1)。主訴は症例1,5は手関節痛と顔面および上下肢浮腫感,症例2,3,4は全身浮腫と軽度の息切れ,症例2は下肺野にラ音を聴取した。小児の伝染性紅斑のような典型的な発疹はなく,症例3,5にお

表1 臨床症状

No	1	2	3	4	5
初診日	05/01/29	05/02/05	05/02/07	05/02/21	05/03/14
年齢/性別	41歳/女	67歳/女	42歳/女	53歳/男	33歳/女
主訴	手のむくみ	全身浮腫	顔足のむくみ	全身浮腫	関節痛足浮腫
発疹	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
顔面上肢浮腫	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
下腿浮腫	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)
呼吸困難	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
家族歴	(+)	(±)	(?)	(+)	(+)

いて顔面に軽度の紅斑を認めたが,他には明らかな所見はなかった。なお,症例5の右手関節痛は3週間ほど著明で日常生活に支障を来した。感染経路は症例1,4,5では家族性,症例2は孫の保育所で感染が考えられたが,母親(31歳)は陰性であった。症例3の経路は不明である。

次に,一般臨床検査成績を表2に示す。全例白血球増減はなく,CRPも陰性であったが相対的に好中球増多とリンパ球の減少が認められた。初診時症例1～4に軽度貧血を認めたが,症例2～4は1ヵ月後に正常化し,症例5は2週間後Hb11.8まで低下した。他方,血小板は全例正常値を示した。血清学的に肝機能および腎機能検査には異常は示さず,症例2,3において尿蛋白,尿潜血および顆粒円柱を認め,急性腎炎の存在が疑われたが,1ヵ月後ほぼ正常化した。理学的臨床経過について,血圧は正常であつたが,体重は初診時より1ヵ月後平均2.2Kgの減少が認められた。治療として,症例2,4に利尿剤(フロセミド20mg/day)を7～10日間投与し,1ヵ月後,全例ほぼ臨床症状は回復した。

さらに,B19の感染を証明するために血液免疫学的検査を行った(表3)。B19 IgM/IgG抗体は全例陽性で,1ヵ月後IgM上昇は症例1のみで,他の症例は低下,IgG

表 2 一般臨床検査所見

No	1	2	3	4	5
白血球	4800	4500	5800	4800	5600
Neu/Lymph( % )	( nd )	76.2/16.7	69.6/17.7	75.7/16.0	72.4/20.3
赤血球( $\times 10^4$ )	353( nd )	391( 392 )	395( 417 )	374( 406 )	453( 441 )
Hb( g/dl )	11.2( nd )	11.7( 12.3 )	11.8( 13.3 )	12.4( 13.6 )	13.2( 12.1 )
血小板( $\times 10^4$ )	23.7( nd )	12.7( 18.3 )	29.7( 25.7 )	24.4( 18.4 )	29.3( 36.1 )
CRP( mg/dl )	0.1 >	0.1	0.1	0.1	0.2
肝腎機能	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常
検 尿	正 常	蛋白 + ( - ) 潜血 + + ( ± )	蛋白 + + ( ± ) 潜血 + + + ( + )	正 常	正 常
血圧( mmHg )	120/80	116/66	144/80	130/82	122/78
体重減少( Kg )	( nd )	( 3.6 )	( 1.6 )	( 2.0 )	( 2.1 )

nd : not done ( ): 初診時より 1 ヶ月後の値

表 3 免疫血清学的検査

No	1	2	3	4	5
HPVB19抗体	7.12/3.64	7.22/8.89	7.54/8.89	6.67/8.84	6.65/7.06
( IgM/IgG )	( 7.78/9.34 )	( 6.88/11.8 )	( 5.53/7.30 )	( 1.81/7.98 )	( 6.32/12.2 )
CH50	21( 38 )	27( 37 )	25( 25 )	nd	29( 32 )
抗核抗体	$\times 40 >$	40 >	40 >	40 >	$\times 160$
CPK( IU/l )	50 >	66	48	( 201 )	110( 50 )
TSH( $\mu$ IU/ml )	5.71	5.09	1.20	2.18	6.85
その他	RA10 >	ASLO96	IgA368		RA10 >

HPVB19 : ヒトパルボウイルス B19, CH50 : 血清補体価, TSH : 甲状腺刺激ホルモン, nd : not done ( ): 初診時より 1 ヶ月後の値

は 1, 2, 5 でさらに持続上昇を示した。血清補体価( CH50 )は測定しえた 4 例全例低値を示し, 3 例は 1 ヶ月後正常化した。症例 3 は 3 ヶ月後も低値で, さらに IgG 抗体の再上昇が持続した。また, 症例 5 の 1 例に抗核抗体の陽性(  $\times 160$  )を認めたが, その他は全例陰性である。関節炎を示した症例 1, 5 の血清 RA 反応は陰性で, 全身浮腫鑑別のために甲状腺機能も検索したが, TSH レベルにも大きな変化はなかった。

表 4 に循環器学的検査成績を示す。胸部 X 線上 CTR は症例 2 ~ 5 の全例, 1 ヶ月後その比は相対的改善を認め, 縮小率は平均 8.0% であった。心電図は症例 2 ~ 5 で V1 の P の 2 相性または陰性化を示し, 症例 2, 3, 5 は低電位で, 症例 3 では V3, V4T 波の陰性化を認めたが, 1 ヶ月後全例正常化した。BNP (ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド) の上昇を示したのは自覚症状を呈した症例 2 ~ 4 で, その値は 1 ヶ月後全例正常化した。症例 5 は CTR の縮小がみられるものの, 初診時より BNP の増加は示さなかった。心エコーによる %FS は表 4 に示した如く, 症例 2 ~ 4 において, 1 ヶ月後軽度改善を

示したが, 症例 4 の回復期( 1 ヶ月後 )に pericardial effusion と思われるわずかな echo free space を認めた( 図 1 )。さらに, 図 2 に症例 3 の胸部 X 線と心電図の経過を示す。初診時 CTR 47.2% より 1 ヶ月後 41.8% に縮小し, 心電図上の所見は回復期には正常化し, BNP も 92.2pg/ml から 10.1pg/ml と低下した。図 3 に症例 5 の胸部 X



図 1 . 症例 4 の回復期の胸部 X 線と心エコー。心拡大は示さないが, わずかな echo free space を認める。

表4 循環器学的検査

No	1	2	3	4	5
CTR(%)	50>(nd)	50 $\pm$ (48.2)	47 $\pm$ (41.8)	47 $\pm$ (45.0)	46 $\pm$ (41.2)
ECG	正常	低電位	V34陰性 T	high T	平低 T
[ P in V1 ]	正常	2相性	陰性	2相性	2相性
BNP(pg/ml)	(10.4)	183 $\pm$ (14.4)	92 $\pm$ (10.1)	86 $\pm$ (19.8)	10 $\pm$ (11.8)
心エコー(%FS)	nd	34 $\pm$ (40.0)	36 $\pm$ (39.8)	32 $\pm$ (43.3)	nd

CTR: 心胸郭比 [ % ]; ECG V1のP波, BNP: ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド  
%FS: 左室短縮率, nd: not done ( ): 初診時より1ヵ月後の値

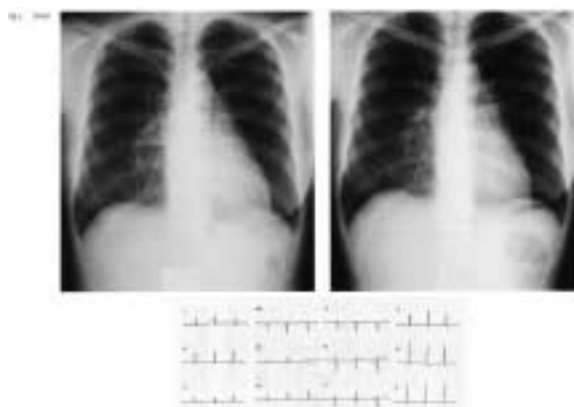


図2 症例3の急性期(左)と回復期(右)の胸部X線とその心電図経過。CTR, BNPとも1ヵ月後改善し, 心電図 V3V4の陰性 T 波も正常化した。

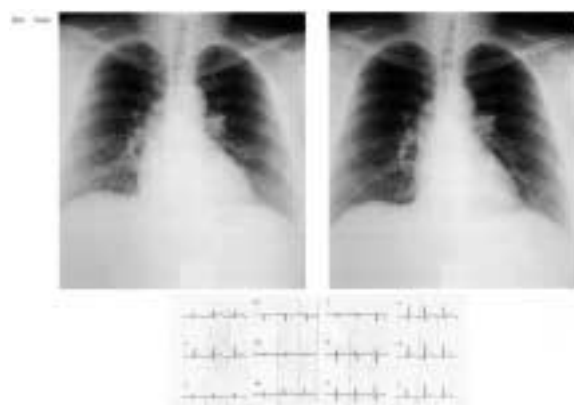


図3 症例5の急性期(左)と回復期(右)の胸部X線とその心電図経過。初診時BNPは正常値を示したが, 1ヵ月後CTRの縮小と心電図の低電位の改善を認めた。

線と心電図を示す。初診時BNPは正常であったが, 経過と共にCTRは46.1%から41.2%に縮小し, 体重も2.1Kg減少を示した。また, 前述の如く心電図所見も改善した。

## 考 察

ヒトパルボウイルス B19は, 1975年, Cossart ら<sup>16)</sup>により血液サンプルからウイルス粒子として発見され, 現在, 小児の伝染性紅斑の原因ウイルスとされている。一般的に, B19感染後血中ウイルスは1~2週間陽性になるが, その後, IgM 抗体上昇とともに陰転化する。発疹や関節痛は2~3週後に出現し, 同時に網状赤血球が著減, 血中Hbは低下, IgGは上昇するが<sup>9,10)</sup>, 近年, 諸種の疾患病態との関連性が注目を浴びている<sup>13,17)</sup>。循環器系疾患では心筋炎<sup>18,19)</sup>, 拡張型心筋症<sup>7,8)</sup>, 急性心筋梗塞類似疾患<sup>20)</sup>など, 他方, 赤芽球前駆細胞障害による貧血<sup>9)</sup>, 急性腎炎<sup>21,23)</sup>や急性関節炎<sup>24,25)</sup>等が報告されている。Bültmann<sup>5)</sup>および Klingel ら<sup>6)</sup>はこれらの疾患群に対して endothelial cell mediated disease の概念を提唱している。また, 妊娠初期~中期に初感染すると高頻度に胎児水腫が認められ<sup>12,14)</sup>, 出産後の新生児心筋症の原因ともされている<sup>8,12)</sup>。すなわち, B19のウイルスレセプターは有核赤血球<sup>11)</sup>と小血管内皮細胞<sup>5,6,26,27)</sup>が主たる臓器とされ, 皮膚紅斑内皮細胞にもウイルス顆粒が免疫組織学的に検出されており<sup>28)</sup>, したがって, 多様な臨床病態はこれらを介したものと考えられる。

今回, 伝染性紅斑流行期に急性心不全症状を呈した5症例を経験した。成人のB19初回感染でもすべての症例で明らかな臨床症状を呈するとは限らず, 軽度の貧血, 眼瞼や手むくみのみで経過する場合もあると考えられる。本成績でも, 症例1,5は関節炎型心不全, 症例2,3,4は浮腫型心不全を主訴と, 症例2,3は急性腎炎を思わせる所見を呈していた。臨床的特徴は軽度の顔面, 上下肢浮腫と貧血, 成人では好中球増多, リンパ球減少<sup>13,21)</sup>, 低補体血症<sup>15,21,22)</sup>, 相対的心拡大, V1のP波陰性化, 心不全所見としてのBNP上昇が認められたが, 高齢になると心筋虚血変化が加味されるかも知れない。また, 症例3の心電図V3V4T波の陰性化が急性心筋炎を示す

ものかどうか不明であるが、冠動脈硬化病変によるものとは考えがたい。症例 5 は手関節痛が著明で日常生活に支障を来したが、相対的心拡大の改善も認められたものの BNP は正常値を示し、若年者の病態は多様であると考えられるが、本疾患と BNP の報告は認められず、ウイルス性潜在性心不全の検索に有用と考えられる。心筋炎の生検サンプルより B19 ウイルスが PCR 法などで検出<sup>3,4)</sup>されたが、Lotze らは IDC では B19 陽性率 27% と報告し、免疫組織化学法による同定では主たる感染部位は心筋細胞より心筋内小血管内皮細胞とされている<sup>6,7)</sup>。その血管周囲の浸潤細胞、すなわち CD3 陽性リンパ球やマクロファージから分泌された TNF  $\alpha$ , INF $\gamma$  などのサイトカインが細胞障害性に作用し、二次的に心筋炎による心不全や心筋症を併発したと推察される<sup>1)</sup>。また、CAG 正常、急性心筋梗塞症状を示した症例で高頻度に生検材料より B19 のウイルスが陽性との報告<sup>20)</sup>があり、上記成因によると思われる。また、内皮細胞関連障害による考えると、皮膚紅斑や急性腎病変を理解しやすく、皮内小血管内皮細胞や腎系球体に B19 および C3 の deposit が認められたことは Takahashi ら、Margo らおよび著者らの成績の低補体血症の所見と合わせて興味をもたれ<sup>15,21)</sup>、CH50 が低値持続期間は感染病巣の炎症の存在が考えられ予後判定の指標になるかも知れない。さらに高サイトカイン血症を示す症例が心筋炎を呈し<sup>1)</sup>、免疫グロブリン投与<sup>19)</sup>と抗サイトカイン療法で一過性に B19 IgM 抗体陰性化後再び陽性化し、その後、拡張型心筋症になったことが報告<sup>1)</sup>されている。

また、B19 のレセプターが赤芽球系細胞 (P 抗原)<sup>1)</sup>にあり、その障害による貧血が認められている。特に、妊娠 10~20 週の初回感染は高頻度に胎児感染を合併し胎児水腫の原因となり、その報告<sup>12,14)</sup>も多い。一般的に妊娠中期までを対象とした疫学調査では 65% が B19 IgG 抗体が陽性であるが、IgG 抗体陰性者がその期間に感染すると 30% の胎児感染を示し、初回感染妊婦の 10% が死産となるとの報告<sup>14)</sup>もある。その原因は骨髄外造血臓器を含めた機能障害とされている。さらに、Barton ら<sup>8)</sup>は先天性心筋症の症例を示している。これら、B19 のウイルス抗原陽性時期と血液障害の経過は Anderson ら<sup>9)</sup>の実験により詳細に報告されている。その他、急性関節炎の 12.4% が IgM 抗体陽性<sup>24)</sup>で、さらに、Margo ら<sup>29)</sup>は connective tissue disease で、Ohtsuka ら<sup>30)</sup>は systemic sclerosis の皮膚組織より B19 の有意な陽性所見を示しており、症例 5 は ANA  $\times 160$  で著明な関節痛を認めたこと

は今後の経過観察を必要とする。

B19 感染症による合併症の注目は本邦において比較的に少なく、その臨床の詳細な経過報告も少ない。布上<sup>13)</sup>が述べているように、多様な病変が subclinical な状態にある可能性があり、日常臨床、伝染性紅斑流行時期には注意を要すると考えられる。また、小児感染時は母親の妊娠の可能性があり、保健衛生上の管理が重要と推察された。

(本論文要旨は第 231 回徳島医学会において発表した)

## 謝 辞

本研究を報告するにあたり御協力いただいた馬原文彦博士、澤田誠三博士および塩野義製薬の各位に深謝致します。

## 文 献

- 1) Nigro, G., Bastianon, V., Colloridi, V., Ventriglia, F., *et al.*: Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: Report of 3 cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 31 : 65-69, 2000
- 2) Lamparter, S., Schoppet, M., Pankuweit, S., Maisch, B.: Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult. *Hum. Pathol.*, 34 : 725-728, 2003
- 3) Klein, R. M., Jiang, H., Niederacher, D., Adams, O., *et al.*: Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol.*, 93 : 300-309, 2004
- 4) Pankuweit, S., Moll, R., Baandrup, U., Portig, I., *et al.*: Prevalence of parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum. Pathol.*, 34 : 497-503, 2003
- 5) Bültmann, B. D., Klingel, K., Sotlar, K., Bock, C. T., *et al.*: Fatal parvovirus B19 associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell-mediated disease. *Hum. Pathol.*, 34 : 92-95, 2003
- 6) Klingel, K., Sauter, M., Bock, C. T., Szalay, G., *et al.*: Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol. Immunol.*, 193 : 101-107, 2004
- 7) Lotze, U., Egerer, R., Tresselt, C., Glück, B., *et al.*:

- Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med. Microbiol. Immunol.*, 193 : 75-82, 2004
- 8) Barton, L. L., Lax, D., Shehab, Z. M., Keith, J. C. : Congenital cardiomyopathy associated with human parvovirus B19 infection. *Am. Heart J.*, 133 : 131-133, 1997
  - 9) Anderson, M. J., Higgins, P. G., Davis, L. R., Willman, J. S., *et al.* : Experimental parvovirus infection in humans. *J. Infect. Dis.*, 152 : 257-265, 1985
  - 10) Pattison, J. R. : The pathogenesis of diseases associated with B19 virus. *Behring Inst. Mitt.*, 85 : 55-59, 1990
  - 11) Brown, K. E., Anderson, S. M., Young, N. S. : Erythrocyte P antigen : Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*, 262 : 114-117, 1993
  - 12) Anderson, M. J., Khousam, M. N., Maxwell, D. J., Gould, S. J., *et al.* : Human parvovirus B19 and hydrops fetalis. *Lancet* 1 : 535, 1988
  - 13) 布上 薫 : ヒトパルボウイルス B19 . 日本臨床 (増刊号 7) 63 : 329-331, 2005
  - 14) Devine, P. A. : Parvovirus infection in women. *Prim Care Update Ob/Gyns*, 9 : 149-153, 2002
  - 15) Nakazawa, T., Machi, T., Kitagawa, S., Miyamori, H., *et al.* : Parvovirus infection and generalized edema in adults. *Int. Med.*, 34 : 163-165, 1995
  - 16) Cossart, Y. E., Field, A. M., Caut, B., Widdows, D. : Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1 : 72-73, 1975
  - 17) Weir, E. : Parvovirus B19 infection : fifth disease and more. : *CMAJ*, 172 : 743-745, 2005
  - 18) Dettmeyer, R., Kandolf, R., Baasner, A., Banaschak, S., *et al.* : Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. *J. Forensic Sci.*, 48 : 183-186, 2003
  - 19) Stouffer, G. A., Sheahan, R. G., Lenihan, D. J., Patel P. : The current status of immune modulating therapy for myocarditis : A case of acute parvovirus myocarditis treated intravenous immunoglobulin. *Am. J. Med. Sci.*, 326 : 369-374, 2003
  - 20) Kühl, U., Pauschinger, M., Bock, T., Klingel, K., *et al.* : Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 108 : 945-955, 2003
  - 21) Komatsuda, A., Ohtani, H., Nimura, Y., Yamaguchi, A., *et al.* : Endocapillary proliferative glomerulonephritis in patient with parvovirus B19 infection. *Am. J. Kidney Dis.*, 36 : 851-854, 2000
  - 22) McAuley, I. W., Sepandj, F., Schlech, W. : Parvovirus B19-induced constellation of acute renal failure, elevated aminotransferases and congestive heart failure. *Can. J. Infect. Dis.*, 8 : 53-55, 1997
  - 23) Chakravarty, K., Merry, P. : Systemic vasculitis and atypical infections : report of two cases. *Postgrad. Med. J.*, 75 : 544-546, 1999
  - 24) Reid, D. M., Reid, T. M., Brown, T., Rennie, J. A. N., *et al.* : Human parvovirus-associated arthritis : a clinical and laboratory description. *Lancet*, 1 : 422-425, 1985
  - 25) White, D. G., Woolf, A. D., Mortimer, P. P., Cohen, B. J., *et al.* : Human parvovirus arthropathy. *Lancet*, 1 : 419-421, 1985
  - 26) Magro, C. M., Dawood, M., Crowson, A. N. : The cutaneous manifestation of human parvovirus B19 infection. *Hum. Pathol.*, 31 : 488-497, 2000
  - 27) Magro, C. M., Crowson, A. N., Dawood, M., Nuovo, G. J. : Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J. Rheumatol.*, 29 : 1227-1235, 2002
  - 28) Takahashi, M., Ito, M., Sakamoto, N., Shimizu, N., *et al.* : Human parvovirus B19 infection : Immunohistochemical and electron microscopic studies of skin lesions. *J. Cutan. Pathol.*, 22 : 168-172, 1995
  - 29) Magro, C. M., Nuovo, G., Fem, C., Crowson, A. N., *et al.* : Paroviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts : a possible pathogenesis role in scleroderma. *J. Cutan. Pathol.*, 31 : 43-50, 2004
  - 30) Ohtsuka, T., Yamazaki, S. : Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Bri. J. Dermatol.*, 150 : 1091-1095, 2004

## *Clinical studies on 5 adult patients of suspected acute heart failure due to human parvovirus B19 infection*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The clinical and laboratory findings of 5 adult patients with recent human parvovirus B19 infection in Anan city ( from January to February 2005 ) were reported. They showed local and generalized edema and/or arthritis. Clinical examinations showed relative neutrophilia with lymphocytopenia, anemia, hypocomplementemia in all patients and proteinuria with hematuria in 2 cases( No 2, 3 ) Erythema were recognized in only 2 younger cases( No 3, 5 ) Mean weight increase due to edema was 2.2Kg. All 5 patients were positive for human parvovirus B19 IgM/IgG antibody. After treatment, CTR decreased 8.0% on an average, and elevated BNP levels markedly declined one month later in 3 cases( No 2, 3, 4 ) %FS also reduced in these cases, and one case( No 4 ) observed slight degree of echo free space ( probably pericardial effusion )

When human parvovirus B 19 is prevalent, differential diagnosis of the symptoms such as anemia, dyspnea, oligouria and polyarthralgia are mandatory. If human parvovirus B19 infection is suspected, virus-related cardiomyopathy should be considered.

Key words : Parvovirus B19, heart failure, anemia, nephritis